

Segurança da Tibolona como terapia de reposição hormonal em mulheres na menopausa: uma revisão de escopo

Safety of Tibolone as hormone replacement therapy in menopausal women: a scoping review

Victor Ryan Sales Thomé¹  <https://orcid.org/0009-0004-7316-4257>
Pablo Túlio Cavalcante Costa¹  <https://orcid.org/0009-0002-9639-5301>
Lissett Caridad González Perez¹  <https://orcid.org/0009-0006-8819-1877>

Artigo de revisão

Como citar

Thomé VRS, Costa PBC, Perez LCG. Segurança da Tibolona como terapia de reposição hormonal em mulheres na menopausa: uma revisão de escopo. Rev Científica Integrada 2024, 7(1):e202421. DOI: <https://doi.org/10.59464/2359-4632.2024.3533>

Conflito de interesses

Não há conflito de interesses.

Enviado em: 12/10/2024

Aceito em: 31/10/2024

Publicado em: 01/11/2024

¹Serviço de Assistência Médico-Hospitalar (SAMEL). Manaus, Amazonas, Brasil.

Autor correspondente

Victor Ryan Vendas Thomé
Victor.Ryant@gmail.com

Revista Científica Integrada (ISSN 2359-4632)
<https://revistas.unaerp.br/rci>

RESUMO

Objetivo: avaliar a segurança da tibolona como terapia de reposição hormonal em mulheres na menopausa. **Métodos:** trata-se de uma revisão de escopo, desenvolvida nas bases de dados Pubmed, Web of Science e Scopus. Foram considerados estudos de coorte, ensaios clínicos, estudos observacionais e revisões que respondessem a seguinte questão norteadora: Quais são as evidências disponíveis sobre a segurança da tibolona como terapia de reposição hormonal em mulheres na menopausa? Os trabalhos deveriam estar disponíveis na íntegra e gratuitos e terem sido publicados entre 2014 e agosto de 2024. Os desfechos primários de interesse incluíram dados sobre a segurança do uso da tibolona, como o risco de câncer de mama, câncer endometrial, eventos cardiovasculares, efeitos adversos e impacto na saúde óssea. Após o cruzamento de descritores controlados, foram encontrados 323 trabalhos, dos quais foram selecionados 28. **Resultados:** a maioria dos trabalhos foi publicado no ano de 2024 (21,43%), com temáticas sobre a terapia hormonal e a ocorrência de câncer. A tibolona mostrou-se uma opção relativamente segura, uma vez que não aumento o risco de câncer de mama ou ovário entre as mulheres menopausadas e pós-menopausadas. **Conclusão:** A tibolona possui boa eficácia e segurança na terapia de reposição hormonal nas mulheres em menopausa e pós-menopausadas, ainda que sua indicação deva ser cuidadosamente avaliada. **Palavras-chave:** Menopausa. Pessoa de meia-idade. Terapia de reposição hormonal. Segurança do paciente.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the safety of tibolone as hormone replacement therapy in menopausal women. **Methods:** This is a scoping review conducted using the PubMed, Web of Science, and Scopus databases. Cohort studies, clinical trials, observational studies, and reviews were considered if they addressed the following guiding question: What evidence is available regarding the safety of tibolone as hormone replacement therapy in menopausal women? The selected studies had to be freely accessible in full text and published between 2014 and August 2024. The primary outcomes of interest included data on the safety of tibolone use, such as the risk of breast cancer, endometrial cancer, cardiovascular events, adverse effects, and impact on bone health. After cross-referencing controlled descriptors, 323 articles were found, of which 28 were selected. **Results:** Most of the articles were published in 2024 (21.43%), focusing on hormone therapy and the occurrence of cancer. Tibolone was found to be a relatively safe option, as it did not increase the risk of breast or ovarian cancer among menopausal and postmenopausal women. **Conclusion:** Tibolone demonstrates good efficacy and safety in hormone replacement therapy for menopausal and postmenopausal women, although its use should be carefully evaluated. **Keywords:** Menopause. Middle aged. Hormone replacement therapy. Patient safety.

Introdução

A menopausa é um evento biológico caracterizado pela cessação da função ovariana após 12 meses consecutivos de amenorreia, que ocorre em mulheres no final da quarta e início da quinta década de vida, marcando o início do envelhecimento reprodutivo¹. Nesse período, alterações comuns, incluindo sintomas vasomotores (atrofia genital, prurido, dispareunia, incontinência urinária, urgência miccional, entre outros), estão presentes em cerca de 50% a 80% das mulheres²⁻⁵. Outras disfunções, como distúrbios do sono, ansiedade, estresse e desordens musculoesqueléticas, também podem compor o quadro da mulher na menopausa^{1,4,6}.

Por ser um evento crítico no curso da vida das mulheres, tanto em termos de mudanças fisiológicas quanto dos efeitos que essas mudanças têm na qualidade de vida, intervenções como a terapia de reposição hormonal (TRH) são fundamentais⁷. Ainda que a terapia hormonal apresente um perfil complexo de riscos e benefícios e não restaure completamente o ambiente hormonal pré-menopáusicos, dadas as complexidades do envelhecimento reprodutivo e biológico, a literatura sobre o tema recomenda essa terapêutica para a maioria dos casos⁸.

Atualmente, as TRHs sistêmicas disponíveis podem ser divididas em diferentes regimes (baseados apenas em estrogênio ou em combinações de estrogênio/progestagênio, ou ainda em esteroides sintéticos), caracterizados por diferentes componentes e indicações hormonais. Entre os esteroides sintéticos, a tibolona tem uma ação específica nos sintomas vasomotores e na saúde óssea, mas não promove a estimulação estrogênica do tecido mamário e do endométrio, tornando-a mais segura como TRH^{9,10}. Todavia, as evidências disponíveis sobre o tema ainda não são unânimes, e a indicação do uso de tibolona diverge dos desfechos clínicos em mulheres com risco de câncer de mama¹¹.

Ensaio sobre o tema sugerem que a tomada de decisão deve seguir um raciocínio pautado no risco-benefício apresentado e em um plano de intervenção individualizado, considerando o nível de modificações observadas em cada mulher. Além disso, os dados disponíveis até o momento não são suficientes para rotular o uso da tibolona como contraindicado de forma absoluta para mulheres com risco de câncer de mama^{12,13}.

Ainda existem lacunas na literatura sobre a tibolona, especialmente no que se refere à sua segurança em longo prazo e aos potenciais riscos de câncer, tanto em mulheres com risco aumentado para câncer de mama quanto naquelas com histórico

familiar da doença. Uma avaliação robusta da segurança do uso da tibolona na TRH, considerando diferentes perfis de pacientes e desfechos clínicos, poderá fornecer informações essenciais para a prática clínica, permitindo uma tomada de decisão mais informada e adequada para cada mulher. Dessa forma, o objetivo desta pesquisa foi avaliar a segurança da tibolona como terapia de reposição hormonal em mulheres na menopausa.

Método

A presente pesquisa foi conduzida como uma revisão de escopo, com o objetivo de mapear as evidências disponíveis sobre a segurança da tibolona como TRH em mulheres na menopausa. O protocolo para esta revisão seguiu a metodologia sugerida pelo Instituto Joanna Briggs (JBI) e as recomendações do manual do PRISMA-ScR (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews*). A questão orientadora desta revisão de escopo foi: “Quais são as evidências disponíveis sobre a segurança da tibolona como terapia de reposição hormonal em mulheres na menopausa?”.

Para a condução da revisão, considerou-se estudos de coorte, ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas, estudos observacionais e meta-análises que abordassem a segurança da tibolona em mulheres na menopausa. Estudo de casos, relatos de caso e revisões narrativas não foram considerados, uma vez que possuem baixas evidências acerca do fornecimento de dados relevantes sobre desfechos clínicos de segurança. Teses, dissertações, monografias, resumos publicados em anais de eventos científicos, capítulos de livros e outros documentos similares não foram considerados.

O período de consideração para a captura dos estudos foi de janeiro de 2014 a agosto de 2024, e os trabalhos deveriam estar disponíveis na íntegra, de modo online e gratuito, nas bases de dados pesquisadas, nos idiomas inglês, português ou espanhol. Foram considerados estudos conduzidos em qualquer ambiente clínico ou geográfico, isto é, não houve restrições quanto à localização geográfica dos estudos.

Deveriam estar como foco das investigações consideradas mulheres em fase de menopausa, independentemente da idade, que utilizam tibolona como forma de terapia de reposição hormonal. Foram incluídas pacientes saudáveis ou com fatores de risco para doenças cardiovasculares, câncer de mama ou osteoporose, por exemplo. A intervenção considerada na revisão foi o uso da tibolona como TRH. Estudos que investigassem outras terapias hormonais foram incluídos se a tibolona fosse analisada de forma comparativa ou isolada.

Os desfechos primários de interesse incluíram dados sobre a segurança do uso da tibolona, como o risco de câncer de mama, câncer endometrial, eventos cardiovasculares, efeitos adversos e impacto na saúde óssea. Desfechos secundários incluíram a incidência de sintomas menopáusicos, qualidade de vida e perfil de efeitos colaterais.

Para a realização da revisão foi desenvolvida uma busca abrangente nas seguintes bases de dados eletrônicas: PubMed, Scopus e Web of Science. Foram também considerados os repositórios de ensaios clínicos e a literatura cinzenta, por meio do Google Scholar e repositórios institucionais. A estratégia de busca combinou descritores controlados, disponíveis nos Descritores de Ciências da Saúde (DeCS) e *Medical Subject Headings* (MeSH), e palavras-chave não controladas, relacionadas à menopausa, tibolona, terapia de reposição hormonal, segurança do paciente, a saber: ("Tibolone" OR "tibolona") AND ("Hormone Replacement Therapy" OR "Menopausal Hormone Therapy") AND ("Safety" OR "Patient Safety" OR "adverse effects" OR "risk of cancer" OR "breast cancer" OR "cardiovascular disease" OR "bone health") AND ("Menopause"). A estratégia foi adaptada para cada base (Quadro 1), e foi realizada no mês de setembro de 2024. No total, 323 artigos foram encontrados nas bases de dados. Não foram encontrados outros trabalhos na literatura cinzenta e Google Scholar que complementassem os achados ou que respondessem à pergunta norteadora.

Quadro 1. Estratégia de busca nas bases de dados e principais resultados.

| Base de dados | Estratégia de busca | Resultados |
|----------------|--|------------|
| Pubmed/MEDLINE | ((((((((("tibolone"[Title/Abstract]) AND ("hormone replacement therapy"[Title/Abstract]) OR ("menopausal hormone therapy"[Title/Abstract]) AND ("safety"[Title/Abstract]) OR ("patient safety"[Title/Abstract]) OR ("adverse effects"[Title/Abstract]) OR ("risk of cancer"[Title/Abstract]) OR ("breast cancer"[Title/Abstract]) OR ("cardiovascular disease"[Title/Abstract]) OR ("bone health"[Title/Abstract]) AND ("menopause"[Title/Abstract]) Filters applied: Free full text, Clinical Study, Clinical Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Meta-Analysis, Observational Study, Randomized Controlled Trial, Scientific Integrity Review, Systematic Review, English, Portuguese, Spanish. | 241 |
| Scopus | ("Tibolone") AND ("Hormone Replacement Therapy" OR "Menopausal Hormone Therapy") AND ("Safety" OR "Patient Safety" OR "adverse effects" OR "risk of | 81 |

| | | |
|----------------|---|----|
| | cancer" OR "breast cancer" OR "cardiovascular disease" OR "bone health") AND ("Menopause") [Article title, Abstract, Keywords] Filters applied: 2014-2024, Article, English, Spanish, Portuguese. | |
| Web of Science | Tibolone (Title) AND Hormone Replacement Therapy (All fields) AND Safety (All fields) OR Patient Safety (All fields) AND Menopause (All fields) Filters applied: 2014-2024 | 01 |

Fonte: elaborado pelos autores (2024).

A seleção dos estudos foi realizada em duas etapas. Primeiro, dois revisores independentes analisaram os títulos e resumos recuperados para eliminar duplicatas e estudos irrelevantes. Na segunda etapa, os textos completos dos estudos potencialmente relevantes foram avaliados conforme os critérios de inclusão. Quaisquer discordâncias entre os revisores foram resolvidas por consenso ou, quando necessário, por um terceiro revisor.

Os dados dos estudos incluídos foram extraídos usando um formulário pré-determinado. As seguintes informações foram coletadas de cada estudo: (1) características do estudo (autores, ano, periódico, título, objetivos, tipo de estudo); (2) principais resultados ou desfechos de segurança (riscos associados, efeitos adversos).

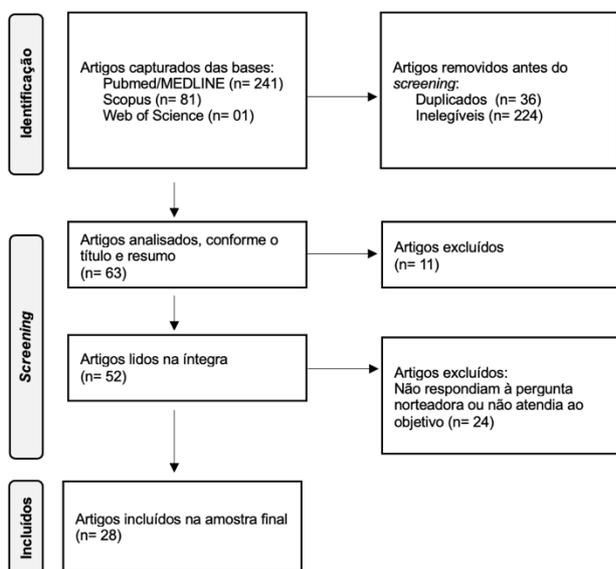
Os dados extraídos foram sintetizados de forma descritiva, sendo apresentados em formato de tabelas para ilustrar o mapeamento das evidências disponíveis. Os resultados foram organizados de acordo com os principais desfechos de segurança, destacando os riscos de câncer, eventos cardiovasculares, osteoporose e outros efeitos adversos relatados. Além disso, foi feita uma análise qualitativa das principais lacunas identificadas na literatura, particularmente quanto à segurança da tibolona em populações com diferentes perfis de risco.

A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada por meio de ferramentas apropriadas para cada tipo de estudo (AMSTAR para revisões sistemáticas e Cochrane Risk of Bias Tool para ensaios clínicos randomizados). Estudos observacionais foram avaliados com base na ferramenta Newcastle-Ottawa Scale (NOS). Com base nos resultados e nas evidências mapeadas, a discussão do estudo buscou destacar as implicações para a prática clínica, bem como os principais pontos que carecem de futuras investigações. Os achados foram confrontados com as diretrizes atuais sobre terapia de reposição hormonal e a tibolona.

No fluxograma PRISMA, foram encontrados 323 artigos após o cruzamento dos descritores. Desses, 260 foram excluídos antes da análise completa dos títulos e resumos. Em seguida, 63 artigos foram selecionados para análise de seus resumos completos, resultando na exclusão de 11 deles. Após essa etapa, 52 artigos foram lidos na íntegra, dos quais 24 foram descartados por não atenderem à questão norteadora ou ao objetivo do

estudo. Assim, na amostra final, restaram 28 estudos que foram incluídos na revisão (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma PRISMA.



Fonte: elaborado pelos autores (2024).

Resultados

Dos 323 estudos encontrados, 28 foram selecionados para compor a amostra final dessa revisão. Destas, 28,57% (n= 08) foram publicadas no ano de 2024, 21,43% (n= 06) em 2023, 10,71% (n= 03) em 2022, 14,29% (n= 04) em 2021, 7,14% (n= 02) nos anos de 2016 e 2017, sendo os demais anos da análise com apenas uma publicação. As temáticas dos estudos envolveram a TRH e a ocorrência de câncer (câncer de mama, endométrio, ovário, pele e oral) (42,86%), TRH e outras condições crônicas (diabetes, osteoporose, sintomas urinários e disfunção sexual) (21,43%), TRH e doenças cardiovasculares (risco de infarto, acidente vascular cerebral e fibrilação atrial) (17,86%), e efeitos gerais da TRH na mortalidade e na qualidade de vida das mulheres (17,86%) (Quadro 2).

Além da tibolona, os achados apresentam diversos tipos de terapias hormonais, como estrogênios equinos conjugados, estrogênio combinado com progesterona, terapia hormonal personalizada, e seus efeitos sobre diferentes desfechos clínicos. Estudos como o de Choi et al.¹⁷ e Baek et al.¹⁸ examinam especificamente os riscos cardiovasculares, enquanto outros se concentram em tipos específicos de câncer, como colorretal, mama e endométrio¹⁶. Outra observação importante se refere a heterogeneidade dos estudos. Por exemplo, alguns estudos relatam aumento no risco de câncer de mama associado ao uso prolongado de TRH¹⁵, enquanto outros sugerem uma redução do risco de fraturas e doenças cardiovasculares em populações específicas.

Sobre o uso da tibolona como TRH em mulheres na menopausa e pós-menopausa, a literatura demonstrou

um perfil de segurança variável, dependendo das condições de saúde avaliadas nas mulheres.

Em relação aos benefícios, a tibolona foi associada a uma redução significativa na incidência de fraturas vertebrais em mulheres mais jovens (50-59 anos) e de fraturas de fêmur em mulheres mais velhas (≥ 60 anos) quando usada por mais de três anos; mostrou melhora em sintomas do trato urinário inferior, como a noctúria, e teve efeitos benéficos na função sexual feminina, como melhora no desejo e na lubrificação, embora as diferenças em relação à terapia hormonal convencional não tenham sido estatisticamente significativas; foi associada a uma redução no risco de câncer de ovário em comparação com outras formas de terapia hormonal, especialmente em mulheres de áreas rurais; e, esteve ligada a uma redução no risco de câncer de pele não melanoma, destacando seu potencial benéfico em relação a essa condição, conforme o Quadro 3.

Por sua vez, os riscos da TRH com tibolona incluem um aumento no risco de doenças cardiovasculares, especialmente AVC, quando comparada a mulheres que não usaram terapia hormonal; uma variabilidade do risco de câncer de mama, de acordo com a dose e associação com outros hormônios; um aumento significativo do risco de câncer de cavidade oral; bem como, uma maior chance de diabetes tipo 2 (taxa de diagnóstico de 16,6% no grupo de tibolona, comparado a 15,2% no grupo que não utilizou terapia hormonal) (Quadro 3).

Conforme o tipo de estudo, a qualidade de evidências encontradas foi variada, sendo 06 (21,4%) de alta qualidade (19,20,21,22,24,25), 14 (50%) de qualidade moderada (1,3,5,6,8,9,10,11,12,13,15,16,17,18), 03 (10,7%) de baixa qualidade (4,26,27) e 03 (10,7%) de muito baixa qualidade (2,7,23) (Quadro 4).

Discussão

Esta revisão teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança da tibolona como TRH, especialmente considerando as controvérsias associadas ao uso de hormônios sintéticos em mulheres na menopausa. A tibolona, que combina efeitos estrogênicos, progestagênicos e androgênicos, tem mostrado eficácia na redução dos sintomas menopausais, como ondas de calor e secura vaginal^{9,10}. No entanto, a análise de sua segurança e potenciais riscos deve ser uma prioridade, dada a crescente preocupação com a terapia hormonal em mulheres pós-menopáusicas.

A tibolona é reconhecida por sua capacidade de aliviar os sintomas menopausais, como as ondas de calor, com uma redução de até 80% em sua intensidade e frequência em algumas populações de mulheres⁴².

Quadro 2. Síntese dos achados da revisão de escopo.

| n | Autores | Ano | Periódico | Título |
|----|---|------|--|--|
| 1 | Yuk JH, Noh JH, Kim MH, Han GH, Kim J, Cho H, Gwak G, Lee Y. | 2024 | Menopause | Relationship between menopausal hormone therapy and colorectal cancer: A cohort study utilizing the health insurance database in South Korea (HISK)-II ¹⁴ |
| 2 | Yuk JS | 2024 | International Journal of Gynecology and Obstetrics | Relationship between menopausal hormone therapy and breast cancer: A nationwide population-based cohort study ¹⁵ |
| 3 | Yuk JS, Kim GS, Byun YS, Yang SW, Kim MH, Yoon SH, Seo YS, Kim BG | 2024 | BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology | Effect of menopausal hormonal therapy on cardiovascular risks in Korean postmenopausal women: A nationwide cohort study ¹⁶ |
| 4 | Choi E, Lee JK, Baek JK, Chung Y, Kim H, Yun BH, Seo SK | 2024 | Maturitas | Hormone replacement therapy and breast cancer incidence in Korean women ¹⁷ |
| 5 | Baek JK, Kim HY, Kang MJ, Choi EA, Lee JK, Kim EH, Seo SK | 2024 | Climacteric | Hormone replacement therapy and myocardial infarction and stroke in postmenopausal Korean women ¹⁸ |
| 6 | Yuk JS, Kim T, Cho H, Gwak G | 2024 | European Journal of Endocrinology | Breast cancer risk association with postmenopausal hormone therapy: Health Insurance Database in South Korea-based cohort study ¹⁹ |
| 7 | Kim H, Kang MJ, Baek JK, Lee JK, Choi EA, Yun BH, Kim EH, Seo SK | 2024 | Climacteric | Relationship between menopausal hormone therapy and incidence of fractures in postmenopausal women ²⁰ |
| 8 | Hsiao S-M, Chang S-R | 2024 | J Formos Med Assoc | Effect of tibolone versus hormone replacement therapy on lower urinary tract symptoms and sexual function ²¹ |
| 9 | Yuk JS, Park JY | 2023 | Plos One | Menopausal hormone therapy increases the risk of gallstones: Health Insurance Database in South Korea (HISK)-based cohort study ²² |
| 10 | Yuk JS, Lee sk, uH já, seo YS, Kim M, Kim MS | 2023 | Scientific Reports | Skin cancer risk of menopausal hormone therapy in a Korean cohort ²³ |
| 11 | Yuk JS | 2023 | International Journal of Gynecology and Obstetrics | Endometrial cancer risk with menopausal hormone therapy: Health Insurance Database in South Korea-based cohort study ²⁴ |
| 12 | Yuk JS, Kim JM | 2023 | Menopause | Menopausal hormone therapy and the risk of type 2 diabetes mellitus: Health Insurance Database in South Korea-based retrospective cohort study ²⁵ |
| 13 | Yuk JS, Kim M | 2023 | Menopause | Effects of menopausal hormone therapy on the risk of ovarian cancer: Health Insurance Database in South Korea-based cohort study ²⁶ |
| 14 | Lee HJ, Lee B, Choi H, Kim T, Kim J, Kim YB | 2023 | Cancers | Impact of Hormone Replacement Therapy on Risk of Ovarian Cancer in Postmenopausal Women with De Novo Endometriosis or a History of Endometriosis ²⁷ |
| 15 | Baek C, Kim JE, Shin A, Choi JY | 2022 | Maturitas | Association of menopausal hormone therapy with gastric and colorectal cancer risks in Korean women: A nationwide population-based cohort study ²⁸ |
| 16 | Yuk JS, Kim BY | 2022 | Journal of Clinical Medicine | Relationship between Menopausal Hormone Therapy and Oral Cancer: A Cohort Study Based on the Health Insurance Database in South Korea ²⁹ |
| 17 | Baek JK, Kim HY, Kang MJ, Seon KE, Kim EH, Seo SK | 2022 | Climacteric | Relationship between the type of hormone replacement therapy and incidence of breast cancer in Korea ³⁰ |
| 18 | Lee J, Kim Y, Park H, Kim C, Cho S, Kim J | 2021 | Journal of Clinical Medicine | Clinical impact of hormone replacement therapy on atrial fibrillation in postmenopausal women: A nationwide cohort study ³¹ |
| 19 | Genazzani AR, Monteleone P, Giannini A, Simoncini T | 2021 | Human Reproduction Update | Hormone therapy in the postmenopausal years: Considering benefits and risks in clinical practice ³² |
| 20 | Aguayo-Cerón KA, Gutiérrez-Iglesias G, Parra-Barrera A, Ocharan-Hernández ME, Romero-Nava R, Jiménez-Zamarripa CA, Calzada-Mendoza CC | 2021 | Steroids | Antisclerotic effect of tibolone by reducing proinflammatory cytokines expression, ROS production and LDL-ox uptake in THP-1 macrophages ³³ |
| 21 | Prentice RL et al. | 2021 | Am J Epidemiol | Randomized Trial Evaluation of the Benefits and Risks of Menopausal Hormone Therapy Among Women 50-59 Years of Age ³⁴ |

| | | | | |
|----|--|------|-------------------------------------|---|
| 22 | Tempfer CB, Hilal Z, Kern P, Juhasz-Boess I, Rezniczek GA | 2020 | Cancers | Menopausal Hormone Therapy and Risk of Endometrial Cancer: A Systematic Review ³⁵ |
| 23 | Rahkola-Soisalo P, Savolainen-Peltonen H, Gissler M, Hoti F, Vattulainen P, Ylikorkala O, Mikkola TS | 2019 | International Urogynecology Journal | Increased risk for stress urinary incontinence in women with postmenopausal hormone therapy ³⁶ |
| 24 | Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Chlebowski RT, Howard BV, Thomson CA, Margolis KL, Lewis CE, Stefanick ML, Jackson RD, Johnson KC, Martin LW, Shumaker SA, Espeland MA, Wactawski-Wende J | 2017 | JAMA | Menopausal Hormone Therapy and Long-term All-Cause and Cause-Specific Mortality: The Women's Health Initiative Randomized Trials ³⁷ |
| 25 | Anagnostis P, Galanis P, Chatzistergiou V, Stevenson JC, Godsland IF, Lambrinoudaki Theodorou M, Goulis DG | 2017 | Maturitas | The effect of hormone replacement therapy and tibolone on lipoprotein (a) concentrations in postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis ³⁸ |
| 26 | Isidoro B, Lope V, Whelan D, Pedraz C, Sánchez-Contador C, Santamariña C, Moreo P, Vidal C, Salas-Trejo D, Eterra M, Aragonés N, Pérez-Gómez B | 2016 | Menopause | Use of hormone therapy and isoflavones and mammographic density in Spain ³⁹ |
| 27 | Antoine C, Ameye L, Paesmans M, De Azambuja E, Rozenberg S | 2016 | Maturitas | Menopausal hormone therapy use in relation to breast cancer incidence in 11 European countries ⁴⁰ |
| 28 | Suhrke P, Zahl P | 2015 | Cancer Medicine | Breast cancer incidence and menopausal hormone therapy in Norway from 2004 to 2009: A register-based cohort study ⁴¹ |

Fonte: elaborado pelos autores (2024).

Quadro 3. Principais vidências disponíveis sobre a segurança da tibolona como terapia de reposição hormonal em mulheres na menopausa.

| n | Objetivo | Principais resultados |
|---|--|---|
| 1 | Investigar a relação entre regimes específicos de terapia hormonal e risco de câncer colorretal em mulheres na pós-menopausa na Coreia do Sul | A terapia hormonal foi associada a um risco aumentado de câncer colorretal (razão de risco 1,124). A tibolona especificamente foi associada a um risco maior (razão de risco 1,178). |
| 2 | Explorar o risco de câncer de mama associado à terapia hormonal da menopausa e vários progestogênios | A TRH foi associada a um risco aumentado de câncer de mama (razão de risco 1,22). Terapias combinadas específicas (EH/DRSP, EH/NETA, EH/DYD e EV/CPA) apresentaram riscos maiores, enquanto o estrogênio sozinho e a tibolona não aumentaram o risco. |
| 3 | Avaliar a associação entre a TRH e o risco de doença cardiovascular (DCV), considerando regimes, dosagens e idades iniciais da TRH | A incidência de DCV foi maior no grupo sem TRH (7,4%) do que no grupo com TRH (5,5%). Tibolona, estrogênio oral e estrogênio transdérmico foram associados ao aumento do risco de DCV, principalmente devido ao maior risco de acidente vascular cerebral (AVC). |
| 4 | Examinar a relação entre as mudanças no uso de TRH e a incidência de câncer de mama de 2002 a 2020 na Coreia do Sul | A incidência de câncer de mama aumentou anualmente de 34,3 em 2002 para 96,4 em 2020. As prescrições de TRH (especialmente estrogênio e estrogênio-progesterona) diminuíram, mas a incidência de câncer de mama aumentou, indicando que a TRH não aumentou significativamente a incidência de câncer de mama. |
| 5 | Investigar a associação do uso da TRH, tipo, duração e idade de início com infarto do miocárdio (IM) e AVC em mulheres coreanas na pós-menopausa | Mulheres que usaram estrogênio-progesterona ou estrogênio em idades mais jovens tiveram menores riscos de AVC. O uso de tibolona por ≥ 5 anos mostrou menor risco de AVC, enquanto o uso de estrogênio-progesterona ou estrogênio por 1-3 anos foi associado a menor risco de IM. |
| 6 | Avaliar a associação entre risco de câncer de mama e TRH usando o National Health Insurance Database | Estrógeno combinado com progesterona foi associado ao aumento do risco de câncer de mama (razão de risco 1,439), enquanto |

| | | |
|----|---|--|
| | | tibolona, estrogênio oral, e estrogênio tópico não mostraram risco significativo. O uso de TRH correlacionou-se com menores taxas de mortalidade por câncer de mama. |
| 7 | Analisar o efeito de TRH na incidência de fraturas de coluna e fêmur de acordo com o tipo de TRH, idade de início, duração e dose | Estrógeno combinado com progesterona reduziu significativamente as incidências de fraturas de coluna e fêmur com doses convencionais. Tibolona diminuiu fraturas de coluna em mulheres mais jovens e fraturas de fêmur em mulheres mais velhas quando usado por > 3 anos. |
| 8 | Comparar os efeitos da tibolona versus TRH nos sintomas do trato urinário inferior e na função sexual feminina | A tibolona melhorou a noctúria e os sintomas gerais do trato urinário inferior, enquanto ambos os tratamentos beneficiaram a função sexual feminina, embora as diferenças não tenham sido estatisticamente significativas. |
| 9 | Determinar se a TRH aumenta o risco de cálculos biliares e câncer da vesícula biliar | Todos os tipos de TRH aumentaram o risco de cálculos biliares (maior com estrogênio tópico), enquanto o risco de câncer da vesícula biliar permaneceu inalterado |
| 10 | Avaliar o risco de câncer de pele da TRH | A TRH não foi associada ao aumento do risco de melanoma. A tibolona e a estrógeno combinado com progesterona foram associadas à redução do risco de câncer de pele não melanoma |
| 11 | Determinar o risco de câncer endometrial de acordo com os tipos de hormônios da menopausa usados | Em comparação com as mulheres que nunca usaram tibolona, o risco de câncer endometrial não foi maior em mulheres que relataram o último uso de tibolona (razão de risco ajustada [aHR] 1,08, intervalo de confiança [IC] de 95% 0,96–1,2), estrogênio combinado mais progestina pelo fabricante (aHR 0,83, 0,72–0,96), estrogênio combinado mais progestina pelo médico (aHR 0,88, 0,7–1,12) e estrogênio transdérmico (aHR 1,13, 0,36–3,52). |
| 12 | Determinar se a TRH, que atualmente é amplamente prescrita, aumenta o risco de diabetes | O diabetes foi diagnosticado em 15,2% do grupo não-TRH, 16,6% do grupo tibolona, 12,1% do grupo estrogênio combinado mais progestina pelo fabricante, 16,6% do grupo estrogênio oral, 15,4% do grupo estrogênio combinado mais progestina pelo médico e 17% do grupo estrogênio transdérmico. Na análise de risco proporcional de Cox ajustada para fatores variáveis, tibolona, estrogênio oral, estrogênio combinado mais progestina pelo médico e estrogênio transdérmico aumentaram a incidência de DM2. Em contraste, não houve alteração no risco de diabetes no grupo estrogênio combinado mais progestina pelo fabricante. |
| 13 | Avaliar o risco de câncer de ovário associado a regimes de terapia hormonal usando um estudo populacional sul-coreano | O risco de câncer de ovário foi reduzido no grupo tibolona (HR, 0,84; intervalo de confiança de 95%, 0,75–0,93; P = 0,003) e em pacientes em áreas rurais (HR, 0,90; intervalo de confiança de 95%, 0,845–0,98; P = 0,013). O risco de câncer de ovário não foi relacionado aos outros tratamentos de TRH. A tibolona foi associada a um menor risco de câncer de ovário. Nenhuma outra TRH foi associada ao câncer de ovário. |
| 14 | Investigar o impacto da TRH na ocorrência de câncer de ovário em mulheres pós-menopausa com endometriose de novo ou histórico de endometriose | O recebimento de TRH, a duração da TRH, o uso combinado de estrogênio e progesterona e tibolona não foram considerados fatores de risco para câncer de ovário. No entanto, o uso de estrogênio sozinho foi considerado um fator de risco significativo para câncer de ovário (HR 2,898; IC 95% 1,251–6,715; p = 0,013). Com exceção da TRH usando estrogênio sozinho, a TRH não aumentou o risco de câncer de ovário em mulheres na pós-menopausa com histórico de endometriose ou endometriose de novo. |
| 15 | Avaliar se a TRH está inversamente associada ao câncer gástrico e câncer colorretal no Leste Asiático usando um estudo populacional representativo na Coreia do Sul | Houve uma associação inversa do uso de terapia de reposição de estrogênio com câncer gástrico [HR (IC de 95%): 0,68 (0,51–0,90)], câncer de colorretal [0,57 (0,42–0,78)] e câncer gastrointestinal [GI, 0,63 (0,51–0,77)]. Nas análises por subsite de câncer de colorretal, os riscos de câncer de cólon e reto foram associados à TRH com estrogênio. Além disso, tanto o estrogênio quanto os regimes combinados de estrogênio e progestogênio foram significativamente associados ao câncer de colorretal e ao câncer gastrointestinal. |
| 16 | Avaliar a relação entre TRH e câncer de cavidade oral em mulheres na menopausa na Coreia do Sul | Os grupos de estrogênio oral (razão de risco [HR]: 1,633; intervalo de confiança [IC] de 95%: 1,35–1,976) e tibolona (HR: 1,633; IC de 95%: |

| | | |
|----|--|--|
| | | 1,35–1,976) foram associados a um risco elevado de câncer de cavidade oral. Os resultados deste estudo sugerem que a TRH aumenta o risco de câncer de cavidade oral em mulheres na pós-menopausa. |
| 17 | Investigar a relação entre os tipos de TRH e a incidência de câncer de mama em mulheres na pós-menopausa na Coreia do Sul | O risco de câncer de mama diminuiu com o uso de tibolona para todas as idades. Com o início da TRH em mulheres com idade ≥ 50 anos, o risco de câncer de mama foi menor com a terapia com tibolona e estrogênio-progestogênio. A TRH por < 3 anos mostrou um risco de câncer de mama menor com tibolona, e maior com a terapia apenas com estrogênio. |
| 18 | Investigar a associação entre vários tipos de TRH e fibrilação atrial | Os riscos relativos para fibrilação atrial foram significativamente maiores entre as usuárias atuais de TRH ($p < 0,001$) e menores entre as usuárias anteriores ($p = 0,069$). Essas descobertas indicam que, com relação ao risco de fibrilação atrial, a TRH contendo estradiol oral é superior à TRH contendo estrogênio conjugado ou tibolona. |
| 19 | Avaliar a literatura clínica mais significativa sobre os efeitos dos hormônios em mulheres na pós-menopausa e relatar os benefícios e riscos da TRH para o alívio dos sintomas da menopausa | Uma redução no risco de câncer colorretal foi obtida em mulheres tratadas com terapia de estrogênio-progestina, e uma redução geral, mas não significativa, na mortalidade foi observada em mulheres tratadas com estrogênios conjugados sozinhos ou combinados com terapia de estrogênio-progesterona. Sempre que possível, as vias transdérmicas de administração de TH devem ser preferidas, pois têm o menor impacto na coagulação. Com o tratamento combinado, a progesterona natural deve ser favorecida, pois é desprovida das propriedades antiapoptóticas de outros progestogênios nas células mamárias. |
| 20 | Investigar o efeito da tibolona na atividade enzimática dos macrófagos, expressão gênica de citocinas e seu efeito na formação de células espumosas | A longo prazo, encontrou-se diminuição das citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β , IL-6 e TNF- α) nas mulheres que usaram tibolona. Esses resultados sugerem que a tibolona reduz o processo inflamatório, também inibe a formação de células espumosas; sugerindo um possível papel na redução do risco cardiovascular. |
| 21 | Avaliar os benefícios e riscos da terapia hormonal da menopausa em mulheres de 50 a 59 anos, utilizando dados de longo prazo dos ensaios clínicos randomizados da <i>Women's Health Initiative</i> . | Durante um período de acompanhamento (mediano) de 18 anos (1993-2016), o risco de um índice global (definido como o mais precoce de doença cardíaca coronária, câncer de mama invasivo, acidente vascular cerebral, embolia pulmonar, câncer colorretal, câncer endometrial, fratura de quadril e mortalidade por todas as causas) foi reduzido com estrogênios equinos conjugados com uma razão de risco de 0,82 (intervalo de confiança de 95%: 0,71, 0,95) e com reduções nominalmente significativas para doença cardíaca coronária, câncer de mama, fratura de quadril e mortalidade por todas as causas. As estimativas de razão de risco do índice global correspondente de 1,06 (intervalo de confiança de 95%: 0,95, 1,19) não foram significativas para estrogênios combinados mais progesterona, mas foram observados aumento do risco de câncer de mama e redução do risco de câncer endometrial. Esses resultados, entre mulheres de 50 a 59 anos de idade, concordam substancialmente com a literatura observacional mundial, com exceção do câncer de mama para estrogênios sozinhos. |
| 22 | Relatar a prevalência e/ou incidência de câncer endometrial entre mulheres usando TRH | Um risco significativamente reduzido de câncer endometrial entre usuárias de TRH contínua combinada com progesteronas sintéticas foi demonstrado em 10/19 estudos (OR 0,24-0,71). Apenas um estudo documentou um risco aumentado de câncer endometrial entre usuárias de longo prazo (≥ 10 anos), não confirmado em três outras análises de subgrupos de mulheres com ≥ 6 , ≥ 5 e > 10 anos de uso de ccMHT. Um risco significativamente aumentado de câncer endometrial entre usuárias de TRH sequencial combinada com progesterona-estrógeno foi demonstrado em 6/12 estudos com ORs/HRs entre 1,38 e 4,35. O número de dias de progestina por mês foi um modulador significativo do risco de câncer endometrial. Um risco reduzido de câncer endometrial foi observado em mulheres obesas. Um risco significativamente aumentado de câncer endometrial entre usuárias de TRH somente com estrogênio foi |

| | | |
|----|--|---|
| | | demonstrado em 9/12 estudos com ORs/HRs entre 1,45 e 4,46. O efeito adverso da TRH somente com estrogênio foi maior entre mulheres obesas. |
| 23 | Comparar o uso de TRH e tibolona em mulheres com e sem incontinência urinária de esforço | O uso de terapia sistêmica com apenas estradiol ou estradiol-progesterona foi acompanhado por um risco aumentado de incontinência urinária de esforço (OR 3,8, IC de 95%: 3,6-4,0 e OR 2,7, IC de 95%: 2,6-2,9, respectivamente). Idade acima de 55 anos no início da TRH sistêmica foi acompanhada por um risco maior de incontinência urinária de esforço do que abaixo de 55 anos. O uso de tibolona também aumentou o risco. |
| 24 | Examinar a mortalidade cumulativa total e por causa específica, incluindo durante a intervenção e o acompanhamento pós-intervenção estendido, dos dois ensaios de terapia hormonal da Women's Health Initiative | A mortalidade por todas as causas foi de 27,1% no grupo de terapia hormonal vs 27,6% no grupo placebo (razão de risco [HR], 0,99 [IC 95%, 0,94-1,03]) na coorte geral agrupada. Na coorte combinada para mortalidade cardiovascular, o HR foi de 1,00 (IC de 95%, 0,92-1,08 [8,9% com terapia hormonal vs 9,0% com placebo]); para mortalidade total por câncer, o HR foi de 1,03 (IC de 95%, 0,95-1,12 [8,2% com terapia hormonal vs 8,0% com placebo]); e para outras causas, o HR foi de 0,95 (IC de 95%, 0,88-1,02 [10,0% com terapia hormonal vs 10,7% com placebo]), e os resultados não diferiram significativamente entre os ensaios. Quando examinados por grupos etários de 10 anos comparando mulheres mais jovens (com idades entre 50-59 anos) com mulheres mais velhas (com idades entre 70-79 anos) na coorte agrupada, a razão de HRs nominais para mortalidade por todas as causas foi de 0,61 (IC de 95%, 0,43-0,87) durante a fase de intervenção e a razão foi de 0,87 (IC de 95%, 0,76-1,00) durante o acompanhamento cumulativo de 18 anos, sem heterogeneidade significativa entre os ensaios. Entre mulheres na pós-menopausa, a terapia hormonal com estrogênios equinos conjugados mais acetato de medroxiprogesterona por uma mediana de 5,6 anos ou com estrogênios equinos conjugados sozinho por uma mediana de 7,2 anos não foi associada ao risco de mortalidade por todas as causas, cardiovascular ou câncer durante um acompanhamento cumulativo de 18 anos. |
| 25 | investigar o efeito da terapia de reposição hormonal (TRH) e da tibolona sobre os níveis de lipoproteína (a) [Lp(a)], um fator de risco independente para doença cardiovascular, visando esclarecer as inconsistências e a heterogeneidade dos dados disponíveis na literatura | Em 24 estudos elegíveis, a TRH causou uma redução significativa nas concentrações de Lp(a) em comparação com placebo ou nenhum tratamento [diferença relativa média: -20,35%, intervalo de confiança (IC) de 95%: -25,33% a -15,37%, p<0,0001], com heterogeneidade significativa entre os estudos (I ² =98,5%), mas sem evidência de viés de publicação. Nenhum efeito significativo foi encontrado para tibolona (n=7) (diferença relativa média: -23,84%, IC de 95%: -63,43% a 15,74%, p=0,238) (I ² =98,7%), mas sem viés de publicação. O estrogênio oral causou uma redução maior nas concentrações de Lp(a) do que o estrogênio transdérmico (n=10) (diferença relativa média: 37,66%, IC 95%: 16,84% a 58,48%, p<0,0001), com heterogeneidade significativa entre os estudos (I ² =99%), mas sem evidência de viés de publicação. Nenhuma diferença foi observada quando a TRH contínua foi comparada com TRH cíclica, convencional com estrogênio em baixa dose e monoterapia com estrogênio combinado com progestogênio. Nenhuma diferença foi observada entre TRH e tibolona em relação ao seu efeito na Lp(a). A TRH diminuiu significativamente as concentrações de Lp(a), com o oral sendo mais eficaz do que o estradiol transdérmico. O tipo de TRH, a dose de estrogênio e a adição de progestogênio não parecem modificar o efeito de redução de Lp(a) da TRH. |
| 26 | Quantificar a prevalência do uso de TRH e isoflavona entre mulheres espanholas na pós-menopausa; determinar os fatores de risco associados e explorar a relação entre essas terapias e a densidade mamográfica. | Os tipos mais comuns de TRH foram tibolona e estrogênios. Menopausa cirúrgica, uso de anticoncepcionais orais, nível educacional, densidade populacional e anos desde a menopausa foram positivamente associados à TRH, enquanto o índice de massa corporal e a paridade foram inversamente associados. A densidade mamográfica não foi associada ao uso atual ou passado de TRH. No entanto, mulheres que relataram ter consumido isoflavonas no |

| | | |
|----|--|--|
| | | passado e aquelas que começaram seu uso após a menopausa tiveram uma densidade mamográfica maior quando comparadas com nunca usuárias (odds ratio 1,98, IC 95% 1,21-3,25, P0,007; e odds ratio 1,60, IC 95% 1,01-2,53, P0,045 respectivamente). Os resultados mostram uma baixa prevalência de TRH e uso de isoflavonas em mulheres espanholas na pós-menopausa. Nessa população, o uso de TRH não foi associado à densidade mamográfica, enquanto algumas categorias de usuárias de isoflavonas tiveram maior densidade. |
| 27 | Analisar as mudanças na incidência de câncer de mama e no uso de TRH, em 11 países europeus | Não foram encontradas evidências de uma relação entre a incidência de câncer de mama e TRH, exceto para tibolona. |
| 28 | Avaliar a contribuição do rastreamento mamográfico e do uso de terapia hormonal (TRH) para o aumento da incidência de câncer de mama na década de 1990, analisando especificamente como diferentes tipos de TRH influenciam essa incidência e se a TRH afeta de maneira distinta os subtipos de câncer de mama | Os HRs associados com prescrições de TH por mais de 1 ano foram 2,06 (1,90-2,24) para combinações de estrogênio e progesterona, 1,03 (0,85-1,25) para estrogênios sistêmicos e 1,23 (1,01-1,51) para tibolona. O carcinoma lobular invasivo foi mais fortemente associado com o uso de combinações de estrogênio e progesterona, HR = 3,10 (2,51-3,81), do que o carcinoma não lobular, HR = 1,94 (1,78-2,12). Estimou-se a fração atribuível da população em 8,2%, correspondendo a 90 casos de câncer de mama em 2006, indicando que o uso de TRH ainda causou muitos casos de câncer de mama. |

Fonte: elaborado pelos autores (2024).

Quadro 4. Tipo de estudo e qualidade das evidências dos estudos, segundo o AMSTAR, NOS e Cochrane Risk of Bias Tool.

| n | Tipo | AMSTAR | NOS | Cochrane Risk of Bias Tool |
|----|----------------------|--------|-------------------|----------------------------|
| 1 | Coorte retrospectiva | - | Baixa/Moderada | Moderado/Alto |
| 2 | Dados secundários | - | Baixa/Muito baixa | - |
| 3 | Coorte retrospectiva | - | Baixa/Moderada | Moderado/Alto |
| 4 | Ecológico | - | Baixa | - |
| 5 | Caso-controle | - | Moderada | Moderado/Alto |
| 6 | Coorte retrospectiva | - | Baixa/Moderada | Moderado/Alto |
| 7 | Coorte retrospectiva | - | Baixa/Moderada | Moderado/Alto |
| 8 | Coorte retrospectiva | - | Baixa/Moderada | Moderado/Alto |
| 9 | Coorte retrospectiva | - | Baixa/Moderada | Moderado/Alto |
| 10 | Coorte retrospectiva | - | Baixa/Moderada | Moderado/Alto |
| 11 | Coorte retrospectiva | - | Baixa/Moderada | Moderado/Alto |
| 12 | Coorte retrospectiva | - | Baixa/Moderada | Moderado/Alto |
| 13 | Coorte retrospectiva | - | Baixa/Moderada | Moderado/Alto |
| 14 | Epidemiológico | - | Baixa | - |
| 15 | Coorte retrospectiva | - | Baixa/Moderada | Moderado/Alto |
| 16 | Coorte retrospectiva | - | Baixa/Moderada | Moderado/Alto |
| 17 | Caso-controle | - | Moderada | Moderado/Alto |
| 18 | Coorte retrospectiva | - | Baixa/Moderada | Moderado/Alto |
| 19 | Revisão sistemática | Alta | - | - |
| 20 | Ensaio clínico | Alta | - | Baixo |
| 21 | Ensaio clínico | Alta | - | Baixo |
| 22 | Revisão sistemática | Alta | - | - |
| 23 | Dados secundários | - | Baixa/Muito baixa | - |
| 24 | Ensaio clínico | Alta | - | Baixo |
| 25 | Revisão sistemática | Alta | - | - |
| 26 | Transversal | - | Baixa | - |
| 27 | Epidemiológico | - | Baixa | - |
| 28 | Coorte retrospectiva | - | Baixa/Moderada | Moderado/Alto |

Fonte: elaborado pelos autores (2024).

Este dado é relevante, uma vez que a prevalência de ondas de calor na menopausa pode afetar significativamente a qualidade de vida, levando a distúrbios emocionais e a uma diminuição na adesão a tratamentos. Estudo transversal realizado com 4.437 mulheres em Taiwan, mostrou que 19,1% das investigadas apresentaram sintomas menopausais que levaram a uma má qualidade de vida⁴³.

Além de seu impacto nos sintomas, a tibolona se destaca pela preservação da densidade mineral óssea. Estudos indicam que mulheres tratadas com tibolona apresentam uma redução no risco de fraturas vertebrais, da coluna lombar, pescoço e quadril total, em comparação com aquelas que não recebem tratamento⁴⁴. Em uma revisão sobre o tema, a TRH com tibolona, nas doses de 2,5mg/dia, pode proteger mulheres com baixo risco de doença cardiovascular e câncer de mama contra a desmineralização óssea e o risco de fratura⁴⁵. Estudo de análise retrospectiva com 121 mulheres com osteoporose pós-menopausa, mostrou que tibolona combinada com ácido zoledrônico aumenta significativamente a densidade mineral óssea, melhora o metabolismo ósseo e reduz a dor em pacientes com pós-menopausa com osteoporose, com um perfil de segurança comparável ao da monoterapia⁴⁶.

Na análise de risco acerca de eventos tromboembólicos em mulheres menopausadas, especialmente em mulheres com fatores de risco cardiovascular, estudos que utilizaram tibolona não encontraram associação direta da droga com esses eventos⁴⁷. Todavia, dados sobre essa relação ainda são escassos, e a literatura sugere que a avaliação dos riscos deva ser rigorosa, e a seleção de pacientes para a terapia com tibolona deve ser feita com base em um perfil de risco bem definido.

Outra relação muito comum acerca do uso da tibolona refere-se ao desenvolvimento de câncer de mama em mulheres com risco aumento para esse tipo de neoplasia, ou aquelas que já trataram da doença. Uma análise mais aprofundada mostrou que, enquanto algumas pesquisas associam a terapia estrogênica ao aumento do risco de câncer de mama, a tibolona apresenta um perfil diferente. Estudos demonstraram que a tibolona não eleva significativamente o risco de câncer de mama em comparação com não usuários de hormônios, embora esse efeito ainda necessite de mais investigação⁴⁸. Dados sugerem que o risco permaneça estável ao longo dos anos de uso, o que poderia ser um argumento a favor da escolha da tibolona em comparação com outras opções de TRH^{30,48}.

Estudo de coorte desenvolvido na Coreia do Sul, com dados de 2003 a 2011, mostrou que o risco de câncer de mama é aumentado por medicamentos no grupo combinado de estrogênio e progesterona, mas não por tibolona. Ademais, o estudo mostra que a taxa de

mortalidade por câncer de mama é menor em mulheres que utilizaram TRH com tibolona do que sem³⁰.

Além disso, a eficácia da tibolona em melhorar a função sexual tem sido amplamente documentada. Pesquisas apontam que aproximadamente 70% das mulheres em tratamento com tibolona relataram melhorias na função sexual, em comparação com apenas 40% no grupo controle. Esse aspecto é crucial, pois os distúrbios sexuais são frequentemente subestimados durante a menopausa, mas têm um impacto significativo na qualidade de vida das mulheres⁴⁹.

Outra consideração importante é o impacto econômico do uso de tibolona. Com a crescente pressão para otimizar os custos em saúde, a tibolona pode representar uma opção custo-efetiva em comparação com outros tratamentos que requerem acompanhamento mais intensivo e monitoramento devido a seus potenciais efeitos adversos⁵⁰. A redução dos sintomas e a prevenção de complicações associadas à menopausa podem resultar em menores custos hospitalares e melhor adesão ao tratamento.

Por outro lado, a percepção das mulheres sobre a terapia com tibolona é variada. Um estudo qualitativo indicou que, enquanto algumas mulheres relatam satisfação com a terapia, outras expressam preocupações sobre a segurança e os efeitos colaterais⁵¹. No estudo, 1,611 mulheres foram investigadas, e mais de 80% delas estavam interessadas em um programa de estilo de vida estruturado para aliviar os sintomas da menopausa, com 72% dessas mulheres querendo estratégias direcionadas para perda ou manutenção de peso. Insônia e ondas de calor foram os sintomas mais graves relatados. Embora a TRH seja um tratamento bem estabelecido para aliviar os sintomas, mais de 60% das mulheres negaram o uso de TRH, citando que "nunca consideraram a TRH" como uma opção de tratamento ou "preferiram não tomar TRH". A maioria das mulheres (65%) não se sentiu preparada para a menopausa. Esse dado destaca a importância da comunicação entre médicos e pacientes, onde discussões abertas sobre riscos e benefícios podem melhorar a adesão e a satisfação com o tratamento.

É necessário enfatizar que a individualização da terapia deve ser a norma. A abordagem de uma paciente de 55 anos com histórico de câncer de mama, por exemplo, deve ser distinta da de uma mulher de 50 anos com osteoporose e sem fatores de risco. Assim, a medicina personalizada se torna um elemento-chave na aplicação da tibolona, garantindo que as decisões terapêuticas sejam baseadas em uma avaliação abrangente do risco e benefício³⁵⁻³⁸.

Finalmente, a pesquisa contínua sobre a tibolona deve se concentrar em avaliar não apenas a eficácia e segurança em populações diversificadas, mas também o

impacto a longo prazo do tratamento. A necessidade de estudos longitudinais é premente para esclarecer definitivamente os efeitos da tibolona em diferentes grupos populacionais, o que poderá solidificar sua posição na terapia de reposição hormonal.

As limitações do presente estudo incluem: a) a diversidade nas características demográficas das amostras incluídas nos estudos analisados, o que pode ter influenciado a generalização dos resultados, uma vez que diferentes populações podem responder de maneira distinta ao tratamento; b) a duração dos estudos, visto que a maioria das pesquisas se concentra em períodos relativamente curtos, o que pode não refletir os efeitos a longo prazo da tibolona; c) a escassez de investigações multicêntricas e a ausência de estudos controlados randomizados robustos limitam a validade externa dos achados, sugerindo a necessidade de mais pesquisas para consolidar as evidências sobre a segurança e eficácia da tibolona na TRH.

Conclusão

A tibolona parece ser uma opção relativamente segura para a TRH em mulheres na menopausa e pós-menopausa, especialmente quando comparada a outras formas de TRH. A tibolona não aumentou significativamente o risco de câncer de mama e está associada a um menor risco de câncer de ovário. Além disso, ela demonstrou benefícios na redução de fraturas e melhorou sintomas urinários e sexuais. Entretanto, a tibolona ainda está associada a um aumento no risco de câncer colorretal e de doenças cardiovasculares, especialmente acidentes vasculares cerebrais. Dessa forma, fica claro que a literatura ainda é controversa, e as decisões clínicas sobre o uso de tibolona devem ser personalizadas, levando em conta a história médica da paciente, fatores de risco individuais e preferências pessoais.

Referências

1. Davis SR, Pinkerton J, Santoro N, Simoncini T. Menopause-Biology, consequences, supportive care, and therapeutic options. *Cell*. 2023;186(19):4038-4058. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.08.016>
2. Fooladi E, Bell RJ, Masoumi M, Azizi M, Atarod Z, Davis SR. Botherful menopausal symptoms amongst postmenopausal Iranian women. *Climacteric*. 2018;21(6):586-593. doi: <https://doi.org/10.1080/13697137.2018.1493452>
3. Islam RM, Bell RJ, Rizvi F, Davis SR. Vasomotor symptoms in women in Asia appear comparable with women in Western countries: a systematic review. *Menopause*. 2017;24(11):1313-1322. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000896>
4. Yang Y, Arnot M, Mace R. Current ecology, not ancestral dispersal patterns, influences menopause symptom severity. *Ecol Evol*. 2019;9(22):12503-12514. doi: <https://doi.org/10.1002/ece3.5705>
5. Tepper PG, Brooks MM, Randolph JF Jr, Crawford SL, El Khoudary SR, Gold EB, Lasley BL, Jones B, Joffe H, Hess R, Avis NE, Harlow S, McConnell DS, Bromberger JT, Zheng H, Ruppert K, Thurston RC. Characterizing the trajectories of vasomotor symptoms across the menopausal transition. *Menopause*. 2016;23(10):1067-74. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000676>
6. Baker FC. Optimizing sleep across the menopausal transition. *Climacteric*. 2023 Jun;26(3):198-205. doi: <https://doi.org/10.1080/13697137.2023.2173569>
7. Hachul H, Castro LS, Bezerra AG, et al. Hot flashes, insomnia, and the reproductive stages: a cross-sectional observation of women from the EPISONO study. *J Clin Sleep Med*. 2021;17(11):2257-2267. doi: <https://doi.org/10.5664/jcsm.9432>
8. Madsen TE, Sobel T, Negash S, Shrout Allen T, Stefanick ML, Manson JE, Allison M. A Review of Hormone and Non-Hormonal Therapy Options for the Treatment of Menopause. *Int J Womens Health*. 2023 25; 15:825-836. doi: <https://doi.org/10.2147/IJWH.S379808>
9. Grandi G, Caroli M, Cortesi L, et al. Postmenopausal hormone therapy in BRCA gene mutation carriers: to whom and which? *Expert Opin Drug Saf*. 2020;19(8):1025-1030. doi: <https://doi.org/10.1080/14740338.2020.1791818>
10. Poggio F, Del Mastro L, Bruzzone M, Ceppi M, Razeti MG, Fregatti P, Ruelle T, Pronzato P, Massarotti C, Franzoi MA, Lambertini M, Tagliamento M. Safety of systemic hormone replacement therapy in breast cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2022;191(2):269-275. doi: <https://doi.org/10.1007/s10549-021-06436-9>
11. Goodwin PJ. Tibolone: the risk is too high. *Lancet Oncol*. 2009;10(2):103-4. doi: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70009-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70009-9)
12. Ugras SK, Layeequr Rahman R. Hormone replacement therapy after breast cancer: Yes, No or maybe? *Mol Cell Endocrinol*. 2021;525:111180. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2021.111180>
13. Deli T, Orosz M, Jakab A. Hormone Replacement Therapy in Cancer Survivors - Review of the Literature. *Pathol Oncol Res*. 2020;26(1):63-78. doi: <https://doi.org/10.1007/s12253-018-00569-x>
14. Yuk JH, Noh JH, Kim MH, Han GH, Kim J, Cho H, Gwak G, Lee Y. Relationship between menopausal hormone therapy and colorectal cancer: a cohort study utilizing the health insurance database in South Korea (HISK)-II. *Menopause*. 2024 Aug 1;31(8):686-

692. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000002376>
15. Yuk JS. Relationship between menopausal hormone therapy and breast cancer: A nationwide population-based cohort study. *Int J Gynaecol Obstet*. 2024 Aug;166(2):735-744. doi: <https://doi.org/10.1002/ijgo.15461>
16. Yuk JS, Kim GS, Byun YS, Yang SW, Kim MH, Yoon SH, Seo YS, Kim BG. Effect of menopausal hormonal therapy on cardiovascular risks in Korean postmenopausal women: A nationwide cohort study. *BJOG*. 2024 Aug;131(9):1306-1317. doi: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.17803>
17. Choi E, Lee JK, Baek JK, Chung Y, Kim H, Yun BH, Seo SK. Hormone replacement therapy and breast cancer incidence in Korean women. *Maturitas*. 2024 May;183:107946. doi: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2024.107946>
18. Baek JK, Kim HY, Kang MJ, Choi EA, Lee JK, Kim EH, Seo SK. Hormone replacement therapy and myocardial infarction and stroke in postmenopausal Korean women. *Climacteric*. 2024 Aug;27(4):406-412. doi: <https://doi.org/10.1080/13697137.2024.2354728>
19. Yuk JS, Kim T, Cho H, Gwak G. Breast cancer risk association with postmenopausal hormone therapy: Health Insurance Database in South Korea-based cohort study. *Eur J Endocrinol*. 2024 Jan 3;190(1):1-11. doi: <https://doi.org/10.1093/ajem/168>
20. Kim H, Kang MJ, Baek JK, Lee JK, Choi EA, Yun BH, Kim EH, Seo SK. Relationship between menopausal hormone therapy and incidence of fractures in postmenopausal women. *Climacteric*. 2024 Apr;27(2):165-170. doi: <https://doi.org/10.1080/13697137.2023.2273528>
21. Hsiao SM, Chang SR. Effect of tibolone versus hormone replacement therapy on lower urinary tract symptoms and sexual function. *J Formos Med Assoc*. 2024 Jun;123(6):710-715. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2023.12.007>
22. Yuk JS, Park JY. Menopausal hormone therapy increases the risk of gallstones: Health Insurance Database in South Korea (HISK)-based cohort study. *PLoS One*. 2023 Dec 4;18(12):e0294356. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0294356>
23. Yuk JS, Lee SK, Uh JA, Seo YS, Kim M, Kim MS. Skin cancer risk of menopausal hormone therapy in a Korean cohort. *Sci Rep*. 2023 Jun 29;13(1):10572. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-37687-9>
24. Yuk JS. Endometrial cancer risk with menopausal hormone therapy: Health Insurance Database in South Korea-based cohort study. *Int J Gynaecol Obstet*. 2023 Aug;162(2):502-513. doi: <https://doi.org/10.1002/ijgo.14753>
25. Yuk JS, Kim JM. Menopausal hormone therapy and the risk of type 2 diabetes mellitus: Health Insurance Database in South Korea-based retrospective cohort study. *Menopause*. 2023 May 1;30(5):497-505. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000002170>
26. Yuk JS, Kim M. Effects of menopausal hormone therapy on the risk of ovarian cancer: Health Insurance Database in South Korea-based cohort study. *Menopause*. 2023 May 1;30(5):490-496. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000002176>
27. Lee HJ, Lee B, Choi H, Kim T, Kim Y, Kim YB. Impact of Hormone Replacement Therapy on Risk of Ovarian Cancer in Postmenopausal Women with De Novo Endometriosis or a History of Endometriosis. *Cancers (Basel)*. 2023 Mar 10;15(6):1708. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers15061708>
28. Baek C, Kim JE, Shin A, Choi JY. Association of menopausal hormone therapy with gastric and colorectal cancer risks in Korean women: A nationwide population-based cohort study. *Maturitas*. 2022 Dec;166:35-40. doi: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2022.08.006>
29. Yuk JS, Kim BY. Relationship between Menopausal Hormone Therapy and Oral Cancer: A Cohort Study Based on the Health Insurance Database in South Korea. *J Clin Med*. 2022 Oct 2;11(19):5848. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm11195848>
30. Baek JK, Kim HI, Kang MJ, Seon KE, Kim EH, Seo SK. Relationship between the type of hormone replacement therapy and incidence of breast cancer in Korea. *Climacteric*. 2022 Oct;25(5):516-522. doi: <https://doi.org/10.1080/13697137.2022.2077096>
31. Lee J, Kim Y, Park H, Kim C, Cho S, Kim J. Clinical Impact of Hormone Replacement Therapy on Atrial Fibrillation in Postmenopausal Women: A Nationwide Cohort Study. *J Clin Med*. 2021 Nov 24;10(23):5497. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm10235497>
32. Genazzani AR, Monteleone P, Giannini A, Simoncini T. Hormone therapy in the postmenopausal years: considering benefits and risks in clinical practice. *Hum Reprod Update*. 2021 Oct 18;27(6):1115-1150. doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmab026>
33. Aguayo-Cerón KA, Gutiérrez-Iglesias G, Parra-Barrera A, Ocharan-Hernández ME, Romero-Nava R, Jiménez-Zamarripa CA, Calzada-Mendoza CC. Antisclerotic effect of tibolone by reducing proinflammatory cytokines expression, ROS production and LDL-ox uptake in THP-1 macrophages. *Steroids*. 2021 Mar;167:108779. doi: <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2020.108779>
34. Prentice RL, Aragaki AK, Chlebowski RT, Rossouw JE, Anderson GL, Stefanick ML, Wactawski-Wende J, Kuller LH, Wallace R, Johnson KC, Shadyab AH, Gass M, Manson JE. Randomized Trial Evaluation of the Benefits and Risks of Menopausal Hormone Therapy Among Women 50-59 Years of Age. *Am J Epidemiol*. 2021 Feb 1;190(3):365-375. doi: <https://doi.org/10.1093/aje/kwaa210>

35. Tempfer CB, Hilal Z, Kern P, Juhasz-Boess I, Rezniczek GA. Menopausal Hormone Therapy and Risk of Endometrial Cancer: A Systematic Review. *Cancers (Basel)*. 2020 Aug 6;12(8):2195. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers12082195>
36. Rahkola-Soisalo P, Savolainen-Peltonen H, Gissler M, Hoti F, Vattulainen P, Ylikorkala O, Mikkola TS. Increased risk for stress urinary incontinence in women with postmenopausal hormone therapy. *Int Urogynecol J*. 2019 Feb;30(2):251-256. doi: <https://doi.org/10.1007/s00192-018-3682-7>
37. Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, et al. Menopausal Hormone Therapy and Long-term All-Cause and Cause-Specific Mortality: The Women's Health Initiative Randomized Trials. *JAMA*. 2017 Sep 12;318(10):927-938. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.11217>
38. Anagnostis P, Galanis P, Chatzistergiou V, Stevenson JC, Godsland IF, Lambrinoudaki I, Theodorou M, Goulis DG. The effect of hormone replacement therapy and tibolone on lipoprotein (a) concentrations in postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2017 May;99:27-36. doi: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.02.009>
39. Isidoro B, Lope V, Whelan D, Pedraz C, Sánchez-Contador C, Santamariña C, Moreo P, Vidal C, Salas-Trejo D, Ederra M, Aragonés N, Pérez-Gómez B, Pollán M. Use of hormone therapy and isoflavones and mammographic density in Spain. *Menopause*. 2016 May;23(5):556-64. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000569>
40. Antoine C, Ameye L, Paesmans M, de Azambuja E, Rozenberg S. Menopausal hormone therapy use in relation to breast cancer incidence in 11 European countries. *Maturitas*. 2016 Feb;84:81-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.11.010>
41. Suhrke P, Zahl PH. Breast cancer incidence and menopausal hormone therapy in Norway from 2004 to 2009: a register-based cohort study. *Cancer Med*. 2015 Aug;4(8):1303-8. doi: <https://doi.org/10.1002/cam4.474>
42. Malik R, Meghana Reddy P. Effectiveness of Tibolone in Relieving Postmenopausal Symptoms for a Short-Term Period in Indian Women. *J Obstet Gynaecol India*. 2023 Jun;73(3):242-247. doi: <https://doi.org/10.1007/s13224-022-01727-7>
43. Shyu YK, Pan CH, Liu WM, Hsueh JY, Hsu CS, Tsai PS. Health-related quality of life and healthcare resource utilization in Taiwanese women with menopausal symptoms: a nation-wide survey. *J Nurs Res*. 2012 Sep;20(3):208-18. doi: <https://doi.org/10.1097/jnr.0b013e318265619b>
44. Castrejón-Delgado L, Castelán-Martínez OD, Clark P, Garduño-Espinosa J, Mendoza-Núñez VM, Sánchez-Rodríguez MA. Effect of Tibolone on Bone Mineral Density in Postmenopausal Women: Systematic Review and Meta-Analysis. *Biology (Basel)*. 2021 Mar 10;10(3):211. doi: <https://doi.org/10.3390/biology10030211>
45. Na Z, Wei W, Xu Y, Li D, Yin B, Gu W. Role of menopausal hormone therapy in the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Open Life Sci*. 2023 Dec 12;18(1):20220759. doi: <https://doi.org/10.1515/biol-2022-0759>
46. Zou SB, Zeng ZH. Effects of tibolone combined with zoledronic acid on bone density, bone metabolism, and pain in postmenopausal patients with osteoporosis. *Am J Transl Res*. 2024 Jul 15;16(7):3395-3404. doi: <https://doi.org/10.62347/YDKM2312>
47. Formoso G, Perrone E, Maltoni S, Balduzzi S, Wilkinson J, Basevi V, Marata AM, Magrini N, D'Amico R, Bassi C, Maestri E. Short-term and long-term effects of tibolone in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Oct 12;10(10):CD008536. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008536.pub3>
48. Lee JK, Yun H, Kim H, Yun BH, Seo SK. Tibolone and Breast Cancer. *J Menopausal Med*. 2023 Dec;29(3):92-96. doi: <https://doi.org/10.6118/jmm.23032>
49. Sánchez-Prieto M, et al. The effect of tibolone on female sexual function in postmenopausal women: a systematic review. *Maturitas*. 2023;173:114. doi: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2023.04.254>
50. Diaby VK, Perreault S, Lachaine J. Economic impact of tibolone compared with continuous-combined hormone replacement therapy in the management of climacteric symptoms in postmenopausal women. *Maturitas*. 2007;58(2):138-49. doi: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2007.07.004>
51. Marlatt KL, Beyl RA, Redman LM. A qualitative assessment of health behaviors and experiences during menopause: A cross-sectional, observational study. *Maturitas*. 2018 Oct;116:36-42. doi: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2018.07.014>

Contribuições do autor

Todos os autores foram responsáveis pela concepção, redação e aprovação da versão final do artigo.

Editor chefe

José Cláudio Garcia Lira Neto

Copyright © 2024 Revista Científica Integrada.

Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença Creative Commons CC BY. Esta licença permite que terceiros distribuam, remixem, modifiquem e desenvolvam seu trabalho, mesmo para fins comerciais, desde que lhe deem crédito pela criação original. É a licença mais flexível de todas as licenças disponíveis. Recomenda-se maximizar a divulgação e utilização de materiais licenciados.